

# Toxické kardiomyopatie

*I.Málek*

*Klinika kardiologie IKEM*

*Praha*

*XXIV. výroční sjezd ČKS*

*15. 5.- 18.5.2016*

# Klasifikace kardiomyopatií

*Tab. 1: Návrh nové klasifikace kardiomyopatií expertů AHA (Maron BJ, 2006).*

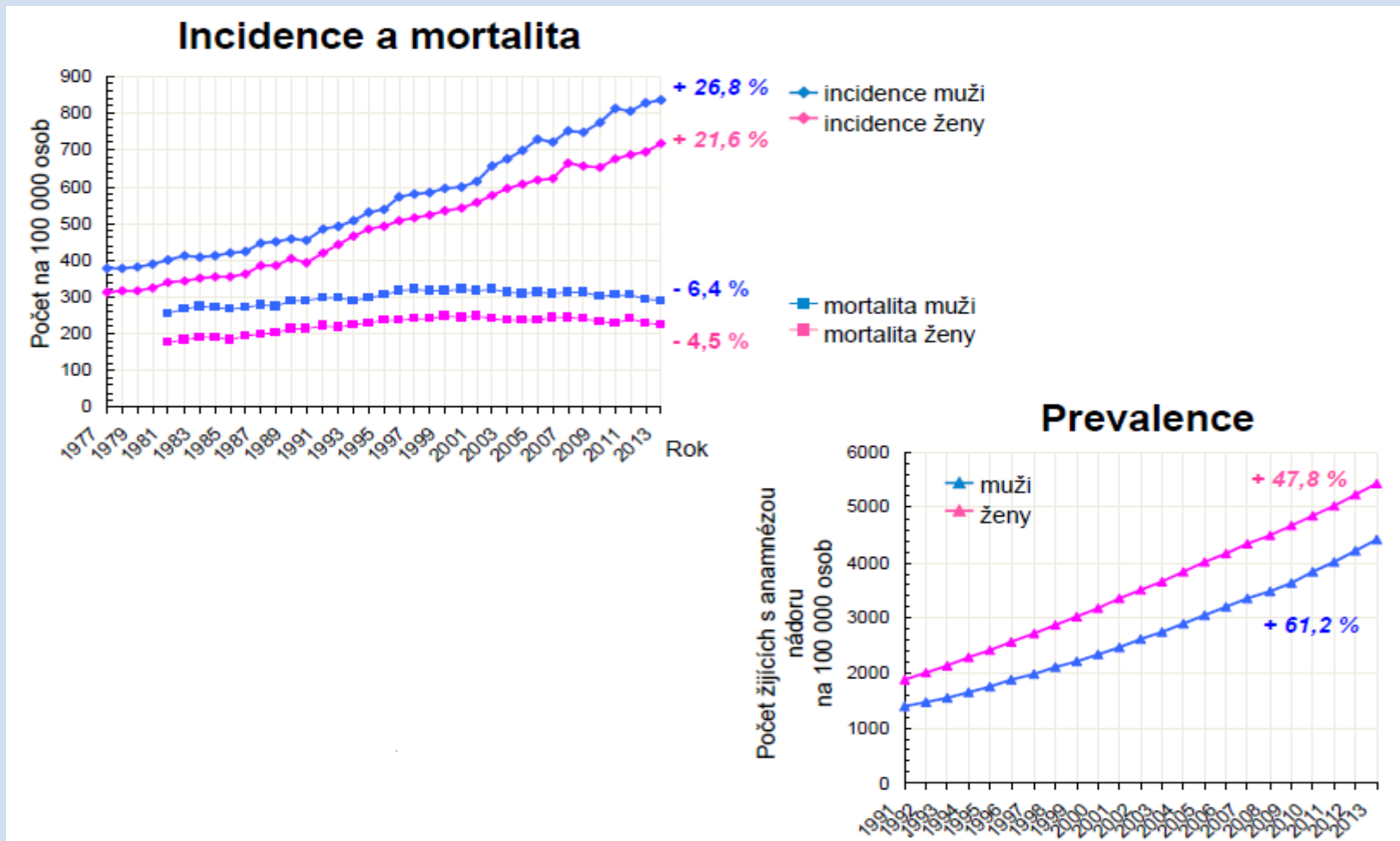
<b>Primární kardiomyopatie</b>
<b>Geneticky podmíněné:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HKMP, ARVC, LVNC</li><li>• poruchy iontových kanálů</li><li>• mitochondriální myopatie, atd.</li></ul>
<b>Smíšené:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• DKMP, RKMP</li></ul>
<b>Získané:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• TKMP, TIKMP, Tako-tsubo</li><li>• zánětlivé KMP (myokarditis)</li></ul>
<b>Sekundární kardiomyopatie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• toxické</li><li>• střádavé choroby myokardu</li><li>• endokrinní</li><li>• infiltrativní</li><li>• zánětlivé/autoimunní</li><li>• neuromuskulární/neurologické</li></ul>

HKMP – hypertrofická KMP; ARVC – arytmogenní KMP; LVNC – Left ventricular non-compaction; DKMP – dilatační KMP; RKMP – restriktivní KMP; TKMP – těhotenská KMP; TIKMP – tachykardií indukovaná KMP.

# Maligní nádory v ČR

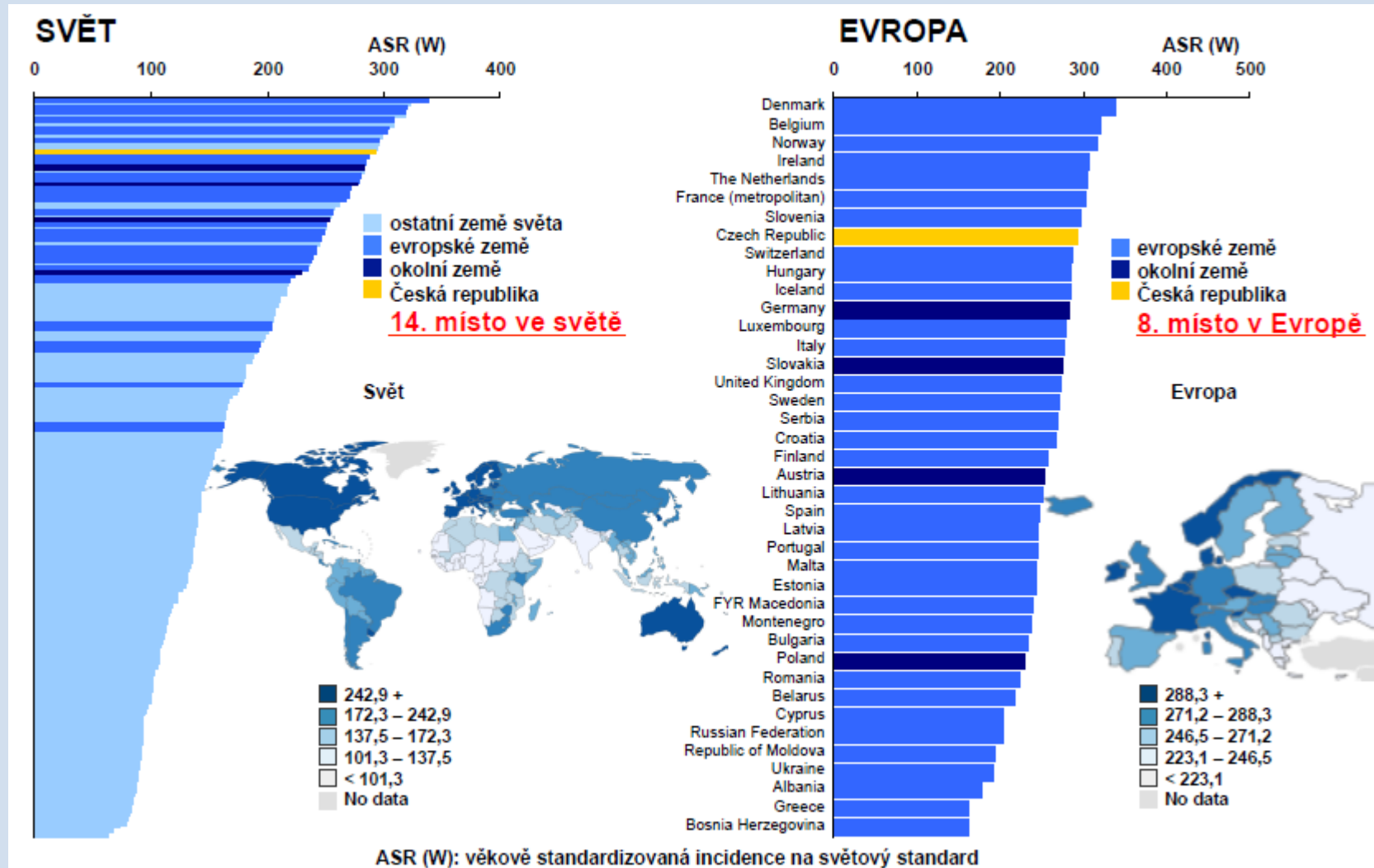
## OBECNÝ VÝVOJ V ČASE

- trend růstu mezi 2003 - 2013

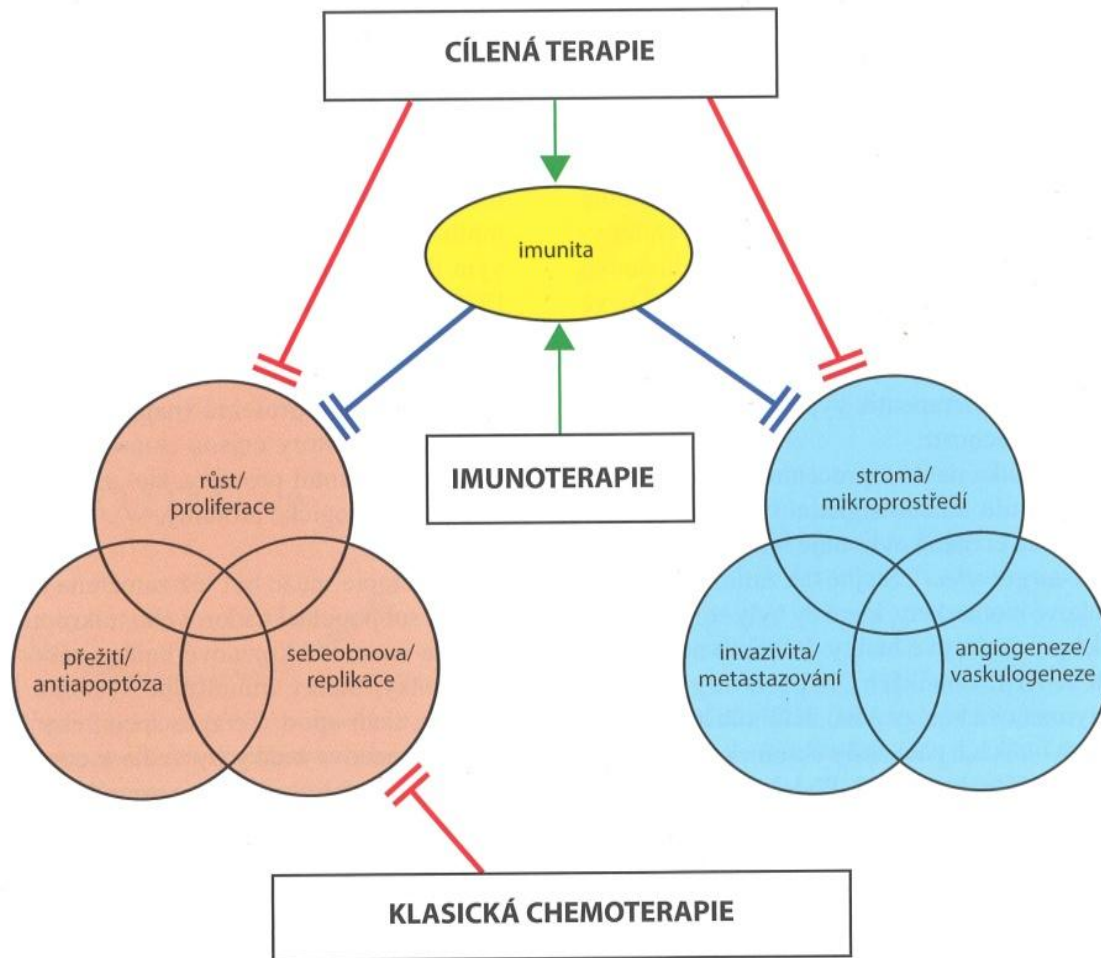


# Maligní nádory v ČR

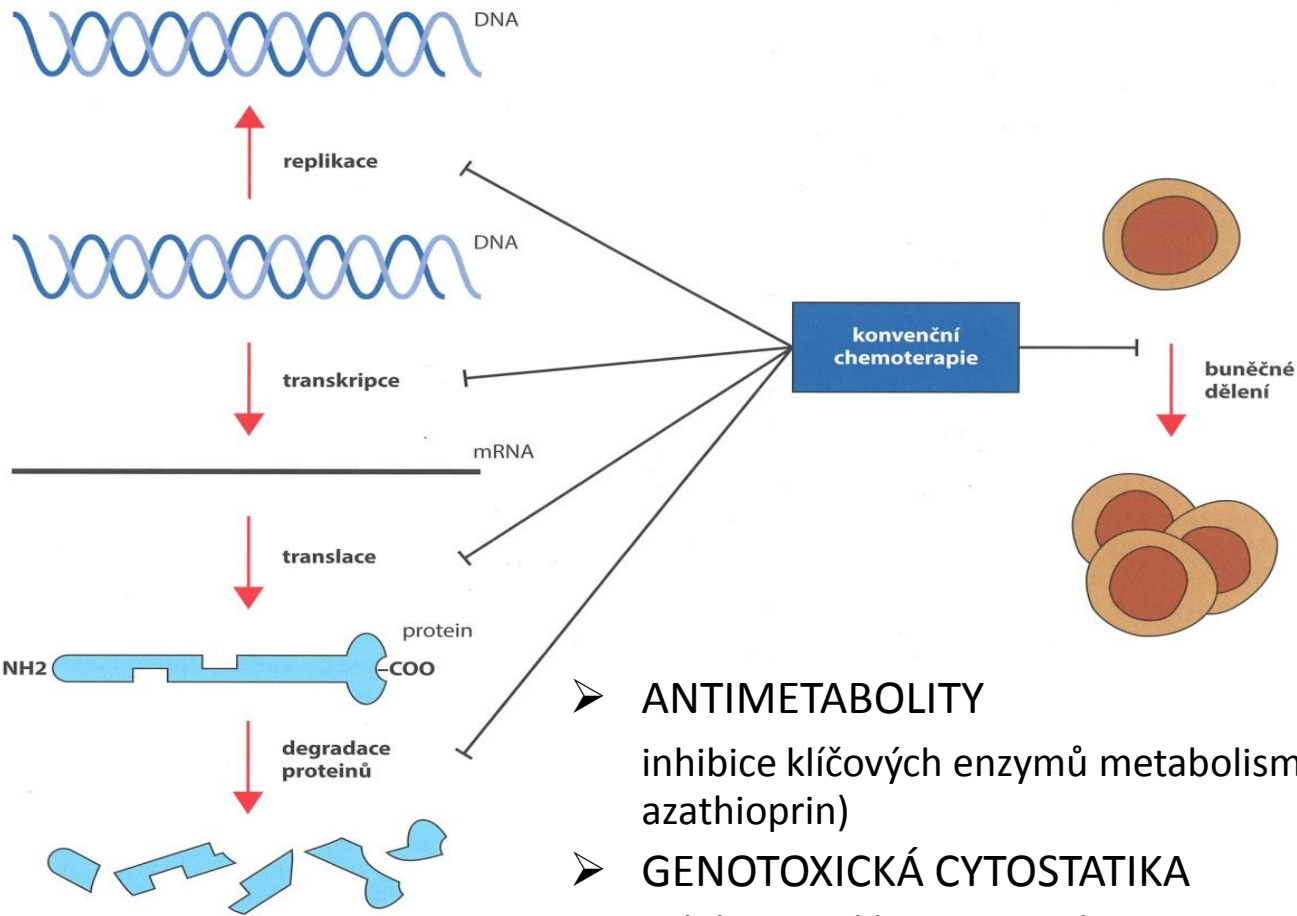
## MEZINÁRODNÍ SROVNÁNÍ



# Možnosti léčby maligních onemocnění



**Obr. 15** Konvenční chemoterapie, cílená léčba a imunoterapie – zjednodušené schéma mechanismů protinádorového účinku a vzájemných vztahů



➤ **ANTIMETABOLITY**

inhibice klíčových enzymů metabolismu DNA (metotrexat, azathioprin)

➤ **GENOTOXICKÁ CYTOSTATIKA**

inhibice replikace a transkripce DNA

- alkylační látky (cyklofosfamid)

- interkalační látky (anthracyklinová antibiotika)

➤ **ANTIMIOTIKA**

zástava mitózy, mitotická buněčná smrt (vinkristin, paklitaxel)

➤ **INHIBITORY PROTEOSYNTÉZY A DEGRADACE PROTEINŮ**

(bortezomib)

# Kardiotoxicita anthracyklinových antibiotik

## MECHANISMUS ÚČINKU

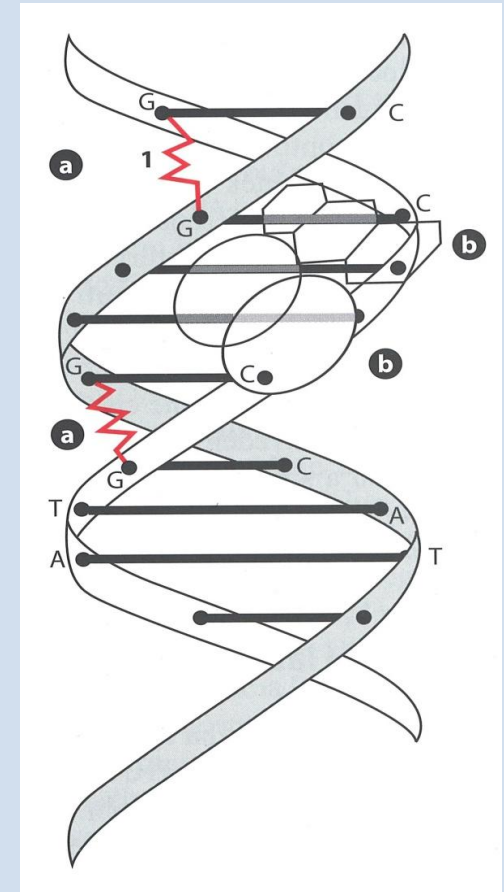
- oxidativní stres
- porušení mikrovaskulatury

## RIZIKOVÉ FAKTORY

- kumulativní dávka > 400-450 ng/m<sup>2</sup>
- dětský věk
- preexistující srdeční onemocnění
- kombinace s jinými cytostatiky (trastuzumab)
- genetická predispozice

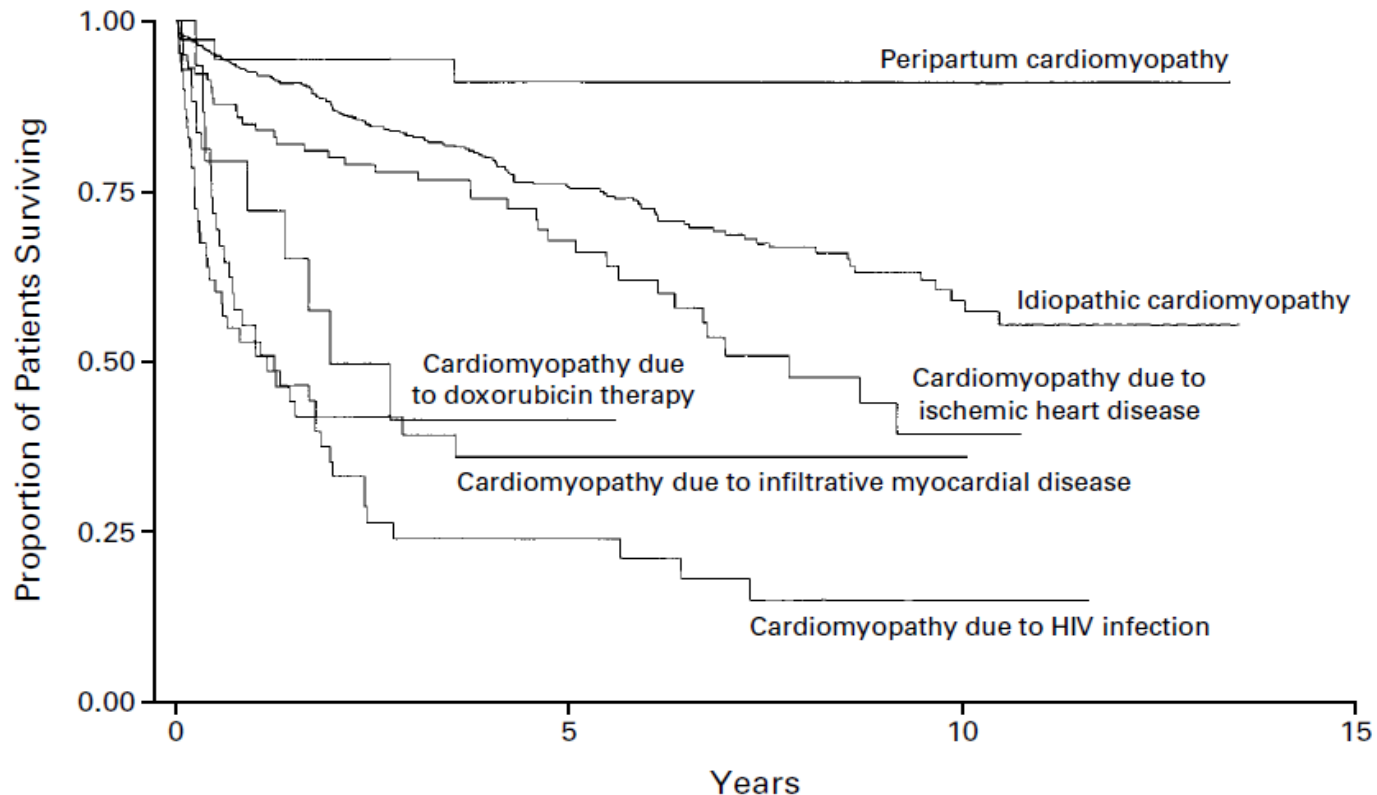
## VÝSKYT

- srdeční selhání ≈ 10 %
- detekce časného poškození > 50 %



# Prognóza nemocných s anthracyklinovou kardiomyopatií

Soubor 1230 pacientů

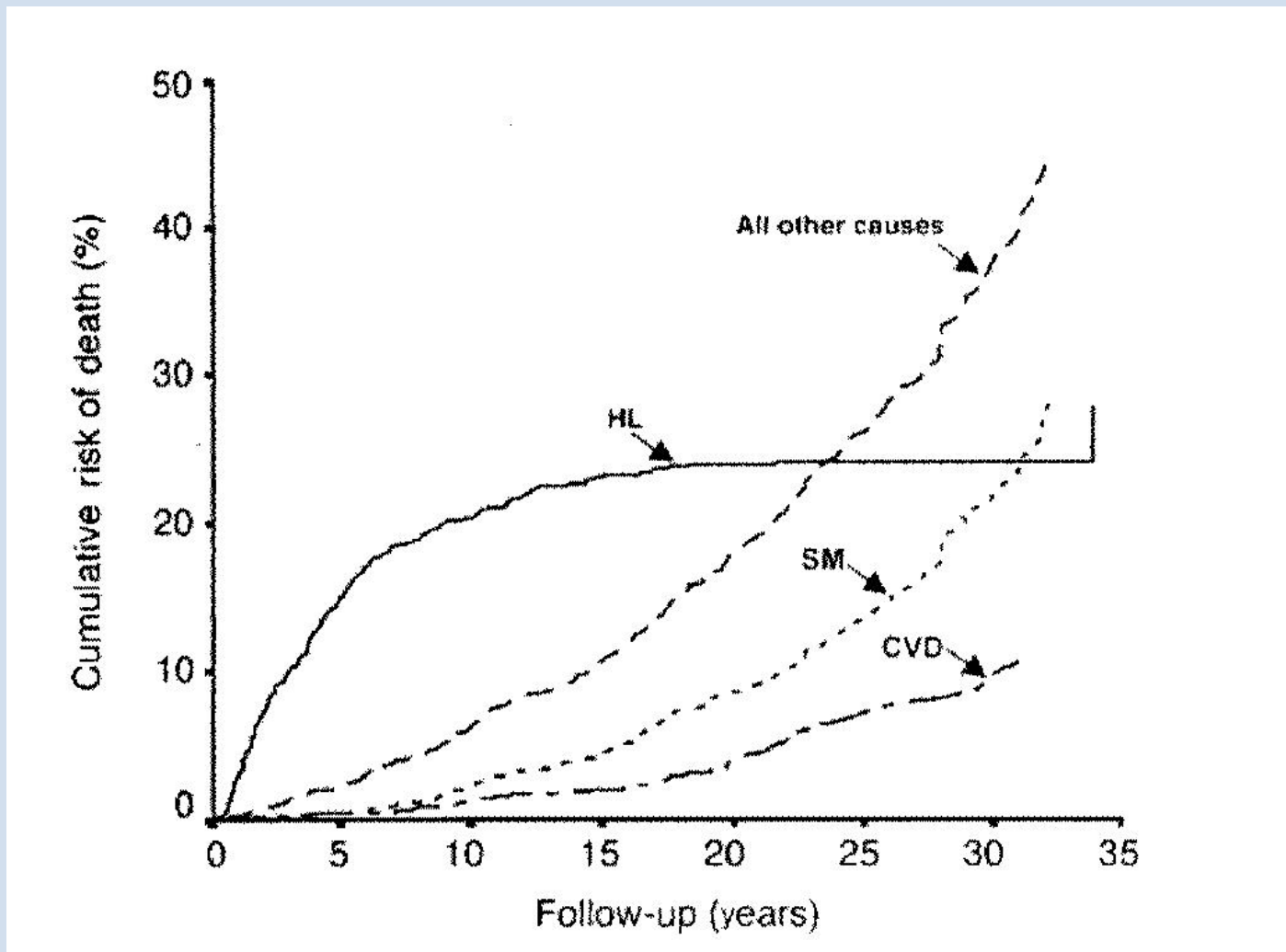


**Figure 1.** Adjusted Kaplan–Meier Estimates of Survival According to the Underlying Cause of Cardiomyopathy. Only idiopathic cardiomyopathy and cardiomyopathy due to causes for which survival was significantly different from that in patients with idiopathic cardiomyopathy are shown.



# Příčiny úmrtí pacientů s HL

Long-term cause –specific mortality of patients treated for Hodgkin disease.  
Data Nederlands Cancer Institut, Adapted from Aleman BM. J Clin Oncol 2003



# Možnosti časně detekce poškození myokardu anthracykliny

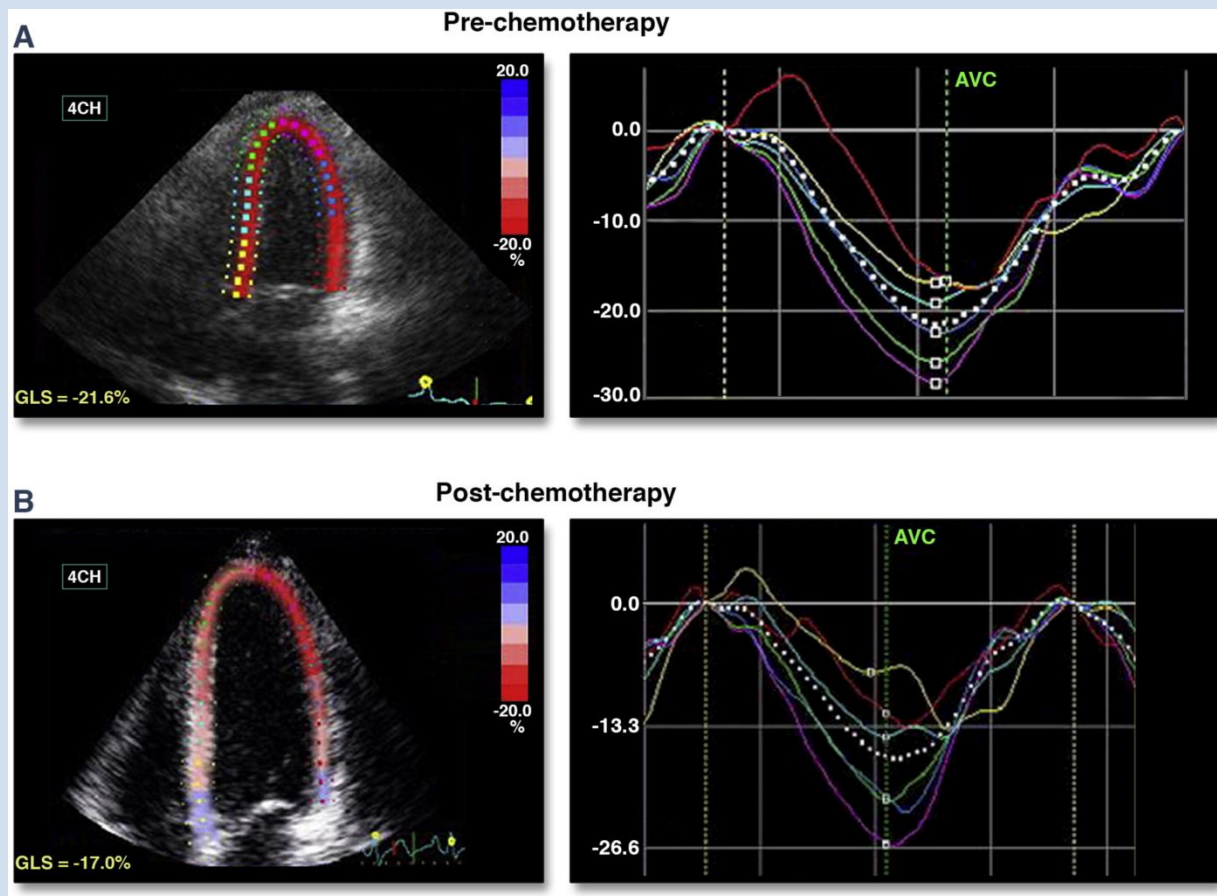
## *ECHOKARDIOGRAFIE*

Speckle tracking, offline analýza získaných obrázků

Longitudinální, radiální a cirkumferenční strain

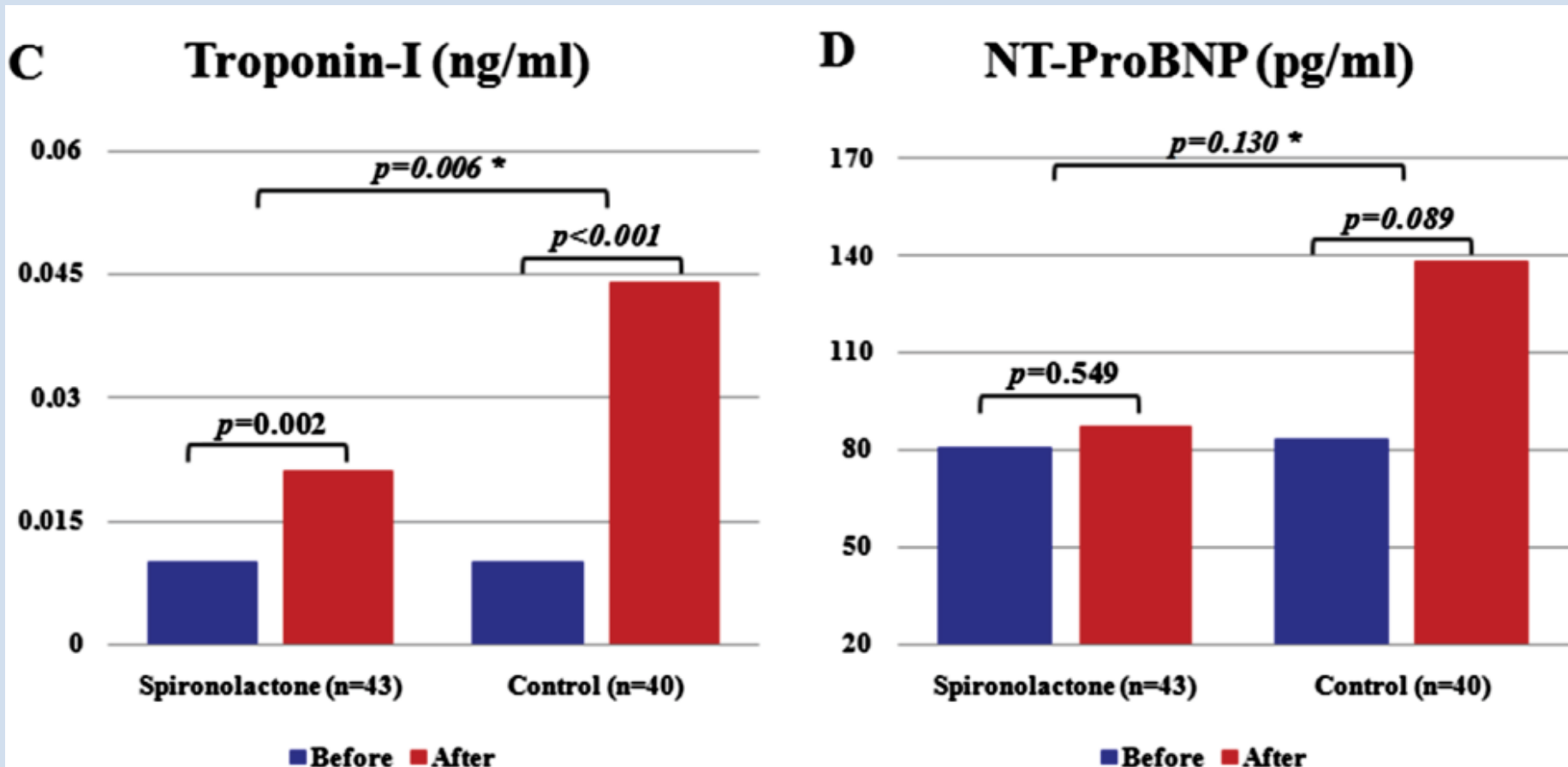
Mnohem citlivější než „eyeball“ hodnocení systolické funkce

Může odhalit již latentní / počínající systolickou dysfunkci



# Možnosti časně detekce poškození myokardu anthracykliny

## BIOMARKERY

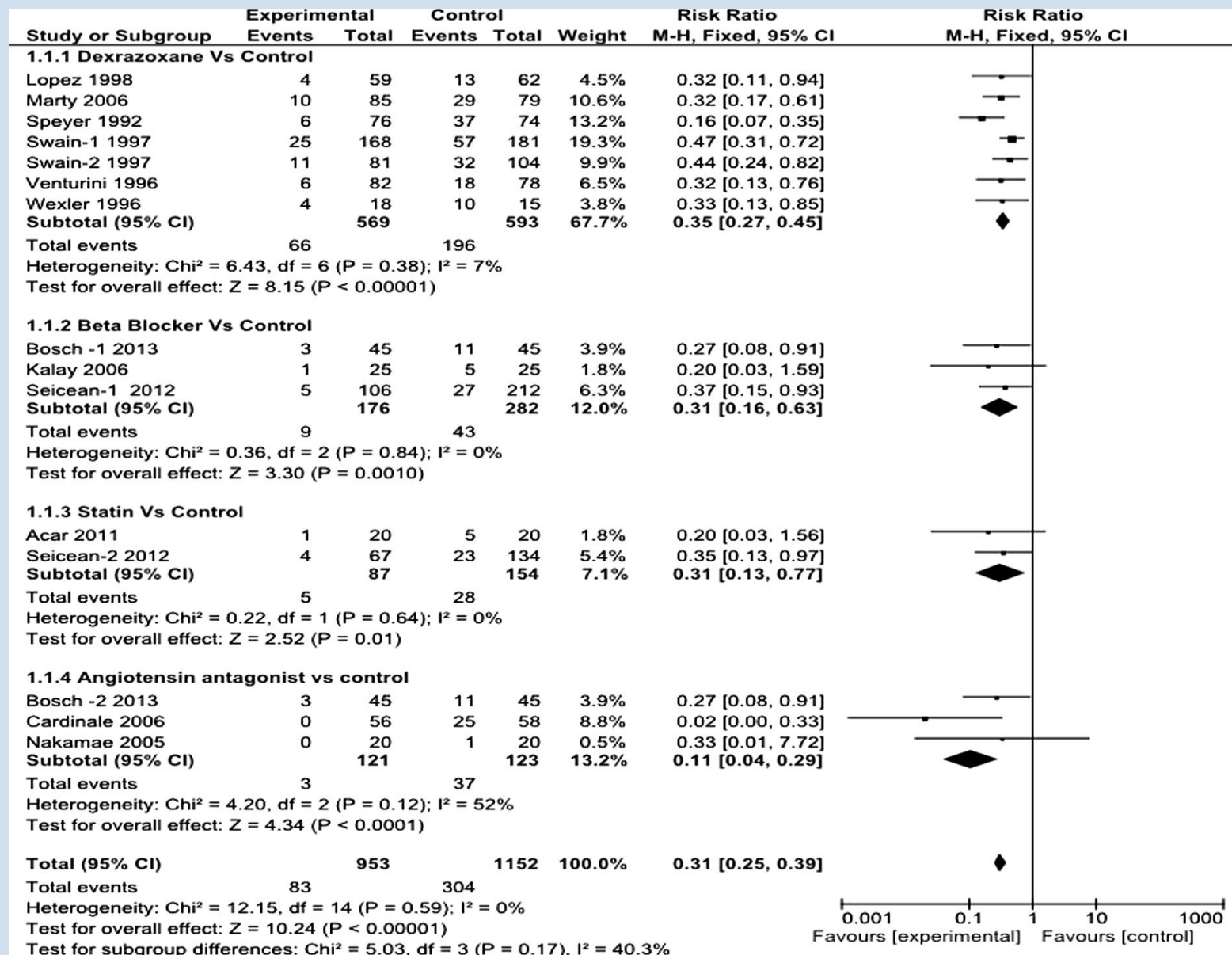


# Možnosti prevence anthracyklinové toxicity

- modifikace struktury anthracyklinu
- dexrazoxane
- inhibitory ACE
- betablokátory
- spironolakton
- erythropoetin (experimentální data)

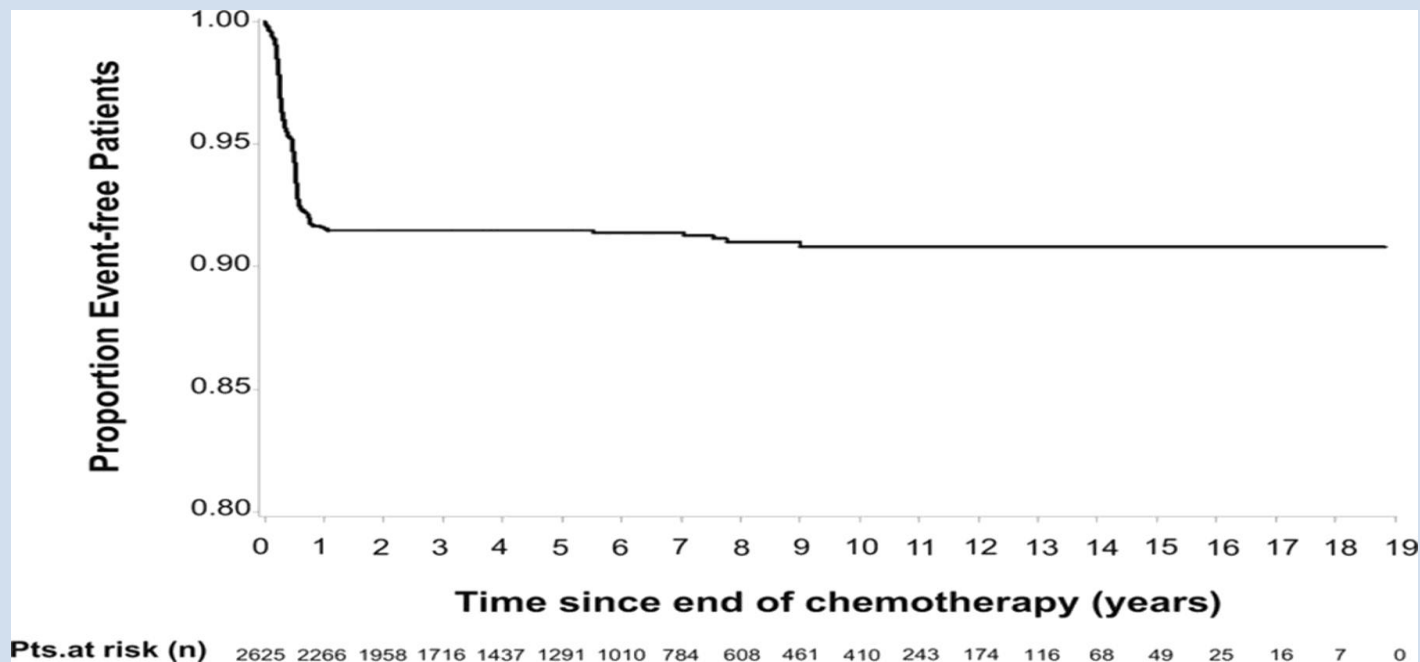
# Role kardioprotektivní terapie v prevenci toxické KMP

## Metaanalýza 12 randomizovaných studií, 2015 pacientů



# Vývoj poškození myokardu anthracykliny

Prospektivní studie s 2625 pacienty sledovanými 2.6 – 8 roků (1.-3. kvartil) včetně protokolárních echokardiografických vyšetření.

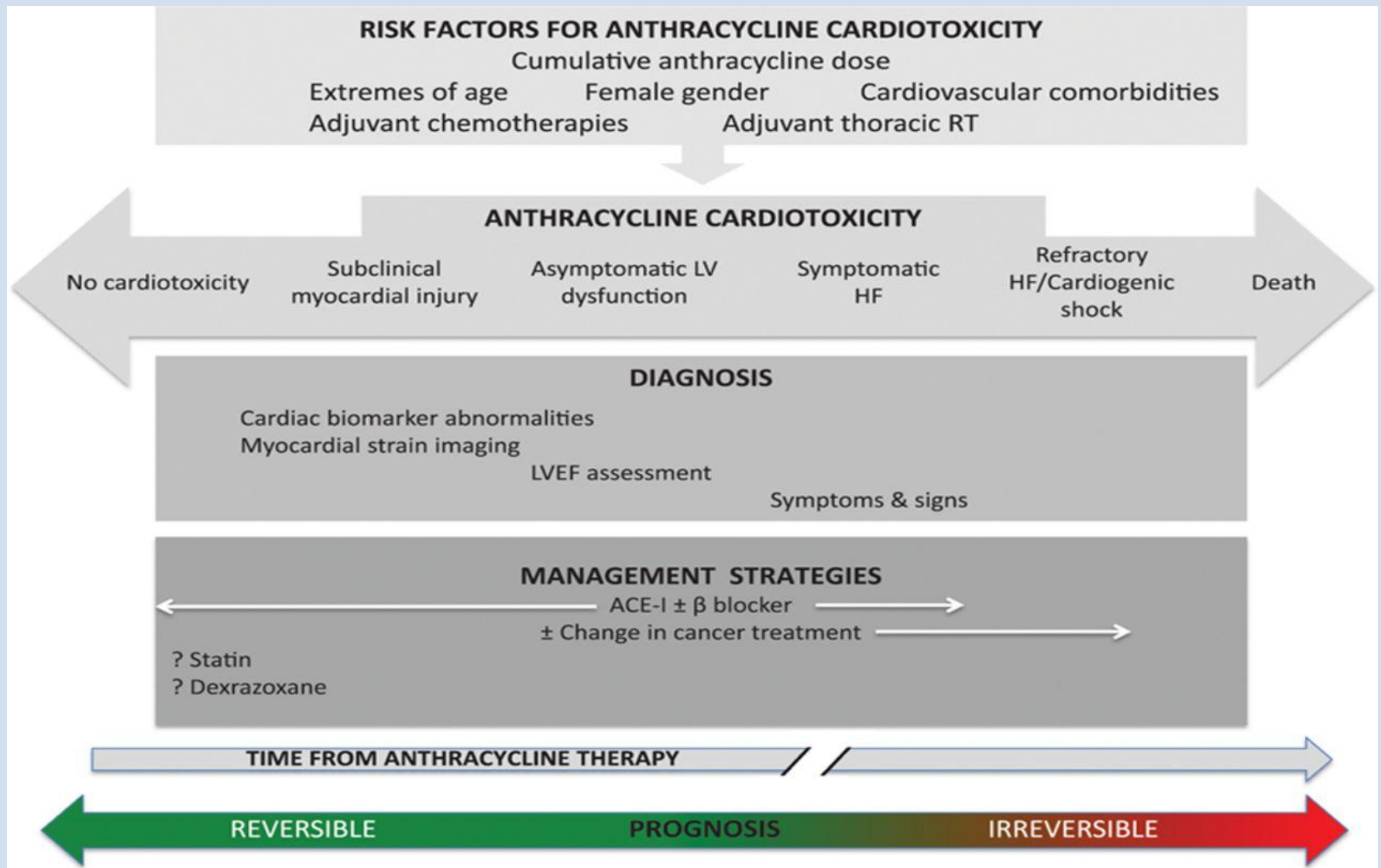


- Kardiotoxicita se manifestovala u 9 % pacientů, u 98 % z nich během prvního roku;
- Při pokledu EFLK pod 50 % byla zahájena léčba enalapilem (17 %) nebo kombinací enalaprilu a carvedilolu;
- K úplné úpravě funkce LK došlo u 11 %, k částečné u 71 % pacientů;
- 97 % úmrtí bylo z onkologické příčiny

## Soubor pacientů s anthracyklinovou KMP indikovaných k Tx srdce.

PAC.	POHLAVÍ	DG. MALIGNITY	KOMBINACE / IRADIACE	DOBA DO LÉČBY	FENOTYP / KMP	LÉČBA	FOLLOW-UP OD OTS / MSP	POZNÁMKA
L.K. 1976	Ž	M.Hodgkin	+ / +	15 let	RKMP Ao, Mi chl.	WL OTS	4M - žije	
M.S. 1973	M	N.H.lymfom	+ / -	30 let	DKMP	OTS	3R - žije	
P.V. 1975	Ž	Ca mammy	- / +	7 let	DKMP	MSP,OTS	4R - žije	
J.P. 1973	M	neuroblastom	+ / +	28 let	DKMP	OTS	6L - žije	
J.F. 1961	Ž	Ca mammy	+ / +	9 let	DKMP	MSP	1R - žije	
J.K. 1949	Ž	Ca mammy	+ / +	7 let	DKMP	MSP,OTS	2R - žije	
M.B. 1981	M	akutní myleoidní leukemie	+ / -	1.5 roku	DKMP	OTS	2R - žije	Tx kostní dřeně
R.B. 1980	Ž	Ewingův sarkom	+ / +	16 let	RKMP	WL OTS	6M - žije	
T.D. 1989	Ž	rhabdomyosarkom	+ / -	16 let	DKMP,PH	BiVAD	2M - zemřela	
Z.K. 1971	Ž	B-NHL	+ / +	10 let	RKMP	TxS	Zemřela	Tx kostní dřeně
R.K. 1971	M	rhabdomyosarkom	+ / -	14 let	DKMP	TxS	8 let - žije	

# Kontinuum anthracyklinové kardiotoxicity





# Návrh kardiologické péče o nemocné léčené anthracykliny (minimální program)

## Vyšetření

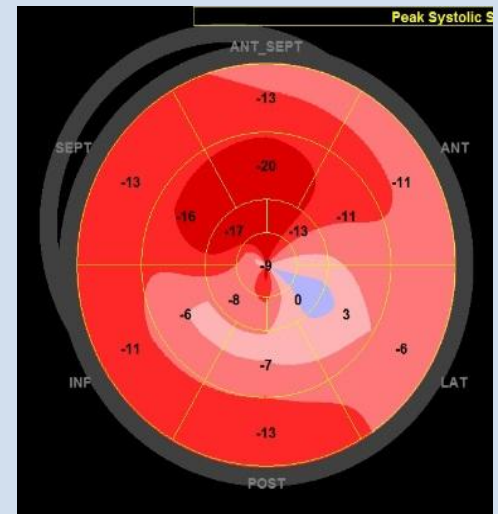
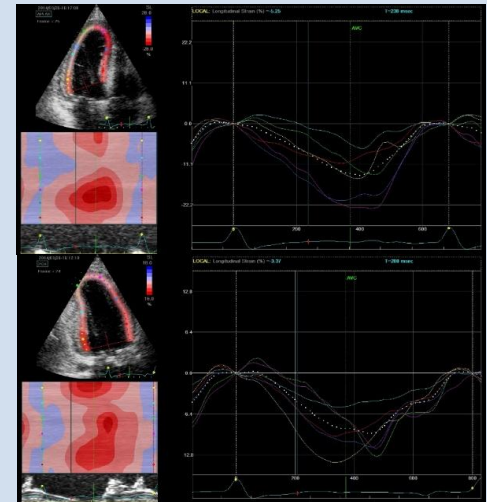
- klinické vyšetření
- echokardiografie
- biomarkery (troponin, BNP)
  - před léčbou
  - po ukončení léčby
  - během 1. roku (á 3 měs.)
  - dlouhodobá dispenzarizace

## Prevence a léčba

- inhibitory ACE a betablokátoři
  - u rizikových pacientů
  - při nálezu dysfunkce LK

Trvání léčby: minimálně 1 rok

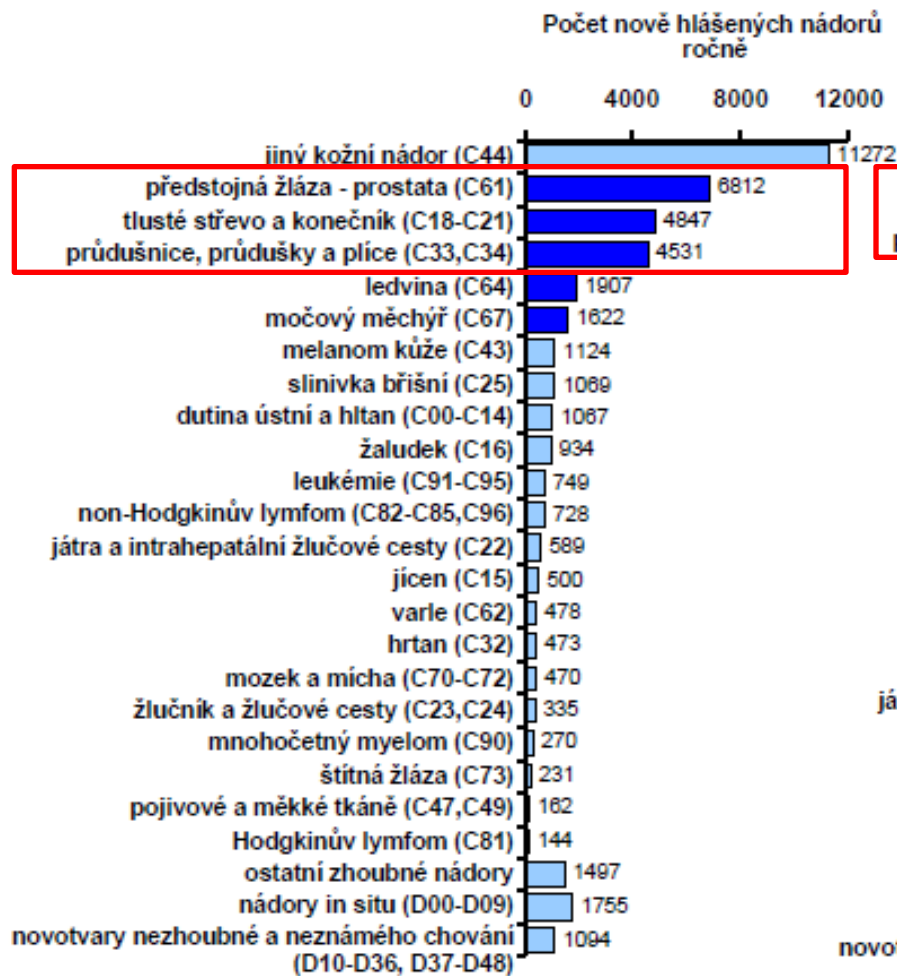
- transplantace srdce
  - v pokročilé fázi srdečního selhání



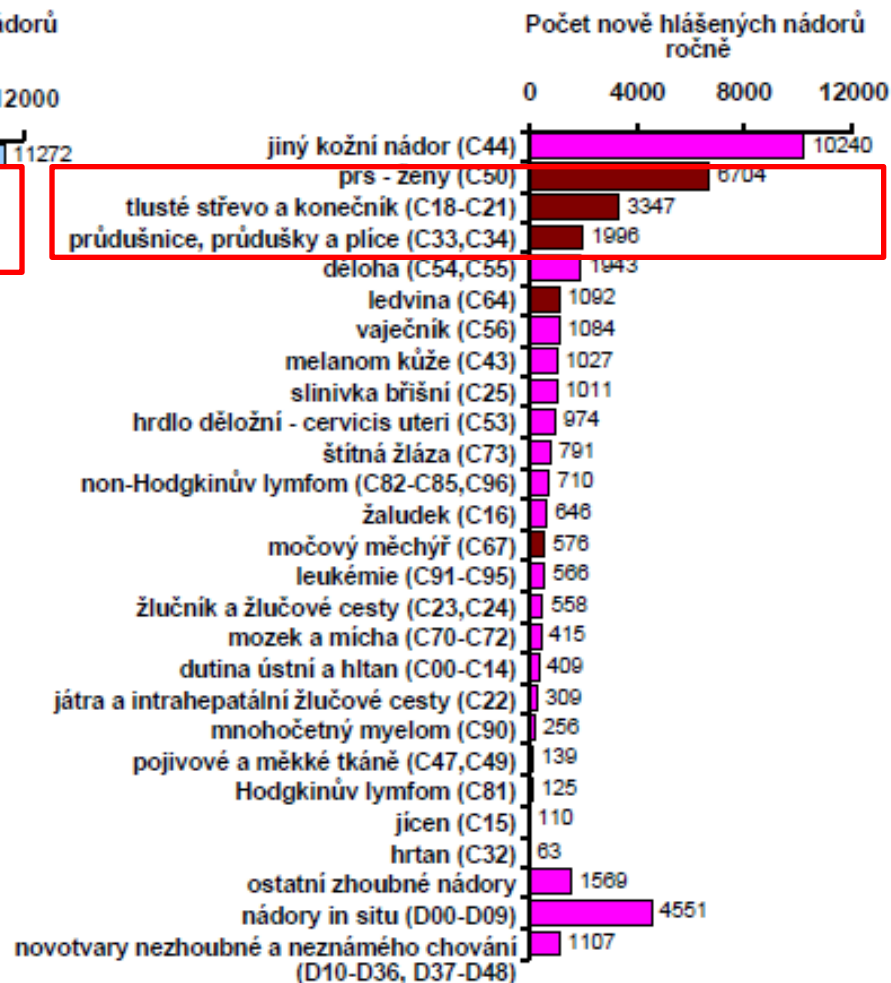
Děkuji za pozornost

# INCIDENCE NÁDORŮ V ČR (2009-13)

## Muži



## Ženy



# Prevence anthracyklinové toxicity

*Studie s inhibitory ACE, betablokátory a spironolaktonem*

STUDIE	ROK	MEDIKACE	POČET PAC.	FOLLOW-UP (měs.)	VÝSLEDEK
1.	2006	carvedilol 12.5 mg/d. / placebo	50	6	↓ EF v kontrolní sk. ↔ EF v léčené sk.
2.	2010	metoprolol / enalapril / placebo	125	31	negativní
3.	2013	nebivolol 5 mg/d. / placebo	45	6	↓ EF v kontrolní sk. ↔ EF v léčené sk.
4.	2013	enalapril + carvedilol / placebo	90	6	↓ klin.end point (úmrť, SS, EF < 45%) v léčené sk.
5.	2015	spironolactone / placebo	83	3.5	↓ EF v kontrolní sk. ↔ EF v léčené sk.

